FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N° 100

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain BOYAJEAN

Né le 27 mars 1946 à SAINTES (Charente Maritime)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

RETICULOSE MALIGNE AVEC EOSINOPHILIE

A propos d'une observation à évolution aiguë

Président : M. Marcel CACHIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain BOYAJEAN

Né le 27 mars 1946 à SAINTES (Charente Maritime)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

RETICULOSE MALIGNE AVEC EOSINOPHILIE

A propos d'une observation à évolution aiguë

Président : M. Marcel CACHIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

Ils ont tout fait pour moi.
Qu'ils trouvent ici l'expression de mon
affection filiale infinie.

A ma Femme

En témoignage de mon amour.

A mon Fils

A mon Frère

A Monsieur le Professeur Marcel CACHIN

Professeur à la Faculté

Chef de service à l'Hôpital Cochin

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0039

A Monsieur le Docteur Antoine CASTEL
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin Assistant de l'Hôpital de Neuilly

Il nous a conseillé dans le choix et la réalisation de cette thèse.

Qu'il trouve, dans ces quelques lignes, l'expression de notre sincère gratitude à son égard.

A Monsieur le Docteur Jacques DIEBOLD
Professeur Agrégé
Biologiste des Hôpitaux de Paris
Maître de Conférence Agrégé

Nous avons trouvé auprès de lui un accueil sympathique pour la réalisation de cette thèse.

Nous lui témoignons notre respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Paul GALMICHE

Médecin Chef de Service de l'Hôpital de Neuilly

Qui, lors de notre stage interné, nous a laissé un excellent souvenir.

Qu'il veuille bien croire que nous avons profité de son enseignement.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris et du C.H.U. Cochin-Port Royal

Qui nous ont enseigné avec tant d'intelligence et de dévouement.

INTRODUCTION

Nous rapportons, dans ce travail, l'observation d'un homme de 68 ans hospitalisé pour une fièvre irrégulière, des troubles de la conscience, une éruption urticarienne, un purpura ecchymotique et une dyspnée asthmatiforme.

Sur le plan biologique il existait une hyperleucocytose (atteignant 20 000 leucocytes par mm3) avec éosinophilie à 20 % (4 000 par mm3) et une accélération importante de la vitesse de sédimentation.

L'évolution n'a été influencée par aucune thérapeutique (en particulier la corticothérapie) et la mort est survenue trois semaines après le début apparent de l'affection dans un tableau de collapsus avec insuffisance rénale aigüe.

L'intérêt de cette observation réside dans le fait que l'examen anatomo-pathologique ne permet pas de la faire entrer dans un cadre nosologique connu : les caractères histologiques la rapprochent de la réticulose histio-monocytaire type CAZAL, dont elle se différencie par la grande éosinophilie et l'évolution.

Nous étudierons donc successivement :

I - L'HISTOIRE CLINIQUE

A - Observation

B - Discussion des étiologies envisageables avant l'étude anatomo-pathologique.

II - L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A - Nécropsie (étude macroscopique)

B - Histologie (étude microscopique)

C - Les faits saillants apportés par cette étude

D - Discussion des étiologies après étude anatomo-pathologique.

III - CONFRONTATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

IV - CONCLUSION

V - BIBLIOGRAPHIE

I - HISTOIRE CLINIQUE

A) Observation

Histoire de la maladie

Monsieur B.., âgé de 68 ans, ancien chauffeur routier, est hospitalisé le 19 mars 1970 dans le service du Docteur GALMICHE pour un syndrome fébrile et une éruption urticarienne.

Environ un mois avant son admission, apparition d'une asthénie et de douleurs erratiques.

L'histoire actuelle débute huit jours auparavant.

A l'examen :

- la température est à 39 °
- il existe une éruption urticarienne prurigineuse ayant l'aspect de petites papules rouges surélevées de 1 à 2 mm de diamètre, toutes au même stade évolutif, s'effaçant à la pression, non ulcérées, séparées par des intervalles de peau saine, éruption généralisée mais prédominant aux membres.
- on note un discret oedème de la face et un oedème de la région rétro-malléolaire.

L'examen cardio-vasculaire décèle un souffle systolique de pointe. La tension est à 13-7. Le reste de l'examen clinique est normal, en particulier, pas d'hépato-splénomégalie, pas d'adénopathies perceptibles, artères temporales normales. La prostate est normale. Pas de signes méningés, pas de signes de localisation neurologique, néanmoins un certain degré de somnolence et une asthénie importante.

Diverses investigations sont alors pratiquées ; deux faits :

1) aspect réticulé des deux champs pulmonaires à la radiographie pulmonaire,
2) et surtout la numération formule sanguine apporte un élément. Dès le premier examen une éosinophilie à 13 % est découverte, pour une leucocytose à 8 100 globules blancs par mm3, sans anémie.

Par ailleurs :

- aucune anomalie à l'électro-cardiogramme,
- les principales constantes biologiques sont normales ou subnormales : glycémie à 1,04 g/l, urée à 0,60, hématocrite à 46 %,
- le B.W. est négatif,
- il n'y a pas de protéinurie ; l'examen cytobactériologique des urines est normal,
- les diverses hémocultures pratiquées n'identifient aucun germe.

Il n'existe aucun antécédent particulier, personnel ou familial, hormis une tuberculose pulmonaire en 1963 pour laquelle un traitement associant Rimifon et Trevintix a été instauré pendant trois ans (?) ; par ailleurs, notion d'intempérance alcoolique.

Depuis un an ce malade suivait un traitement associant vasodilatateurs et théophylline pour une dyspnée d'effort accompagnée de quelques précordialgies, mais pas de douleur angineuse vraie.

De plus, notion d'indigestion de routine de drogues antalgiques et de neuroleptiques.

Cliniquement, l'évolution sera marquée au cours d'une première période de dix jours par la persistance de l'état fébrile, de l'éruption cutanée, de la somnolence et de l'asthénie, avec cependant une légère amélioration vers le 7ème jour se traduisant par une baisse de la température à 37°6.

Il est à remarquer que pendant cette première phase aucun des traitements antérieurement suivis n'est administré au malade.

Pendant ce laps de temps différentes explorations sont entreprises

- une ponction lombaire ; l'étude du liquide céphalo-rachidien s'avèrera normale,
- un électro-encéphalogramme ne révèlera que des rythmes ralentis sans localisation précise,
- les divers hémocultures ne trouveront aucun germe,
- un bilan hépatique ne nomtre :
  - ni rétention biliaire (bilirubine, cholestérol total et phosphatase alcaline normaux)
  - ni cytolyse (transaminases normales),
  - ni inflammation (tests de floculation normaux),
  - par contre, le taux des protides totaux est abaissé (64 g/l), le taux de prthrombine est lui à 87 %.

A l'étude électrophorétique des protéines, baisse du taux des protides totaux et de l'albumine. Le rapport albumine/globuline étant lui-même diminué. Par ailleurs, augmentation du taux des α globulines :

Protides totaux 64 g/l - Albumine 27 g/l
Globulines 37 g/l - subdivisées en α G 5,8 g/l,
α_2 G 10,2 g/l - β G 5,1 g/l et γ G 15,9 g/l

Surtout persiste une leucocytose entre 19 000 et 23 000 globules blancs/mm3 avec 70 % de polynucléaires neutrophiles, mais avec une éosinophilie aux alentours de 18 %, sans anémie vraie. Quant à la vitesse de sédimentation, elle passe de 9-48 pour la première et la deuxième heure à 88-92.

Après une période d'apyrexie de trois jours avec diminution de la somnolence, survient brusquement une nouvelle poussée thermique accompagnée de frissons. En quelques minutes la température passe à 39° 2 (une nouvelle hémoculture est pratiquée). L'état général s'altère, apparition d'une dyspnée de caractère asthmatiforme. De nombreux râles sibilants sont audibles dans les deux champs pulmonaires.

Cette dyspnée va en s'accentuant jusqu'au lendemain.

Parallèlement, le malade somnole à nouveau, s'obnubile puis est en coma vigil avec signe de Babinski à gauche.

Une réanimation médicale est immédiatement entreprise par voie veineuse. Y sont adjoints antibiotiques (malgré l'absence de germes trouvée jusqu'alors), théophilline et corticoïdes.

Aucune amélioration clinique n'est observée au cours des deux jours suivants. A l'éruption déjà présente, s'ajoute en particulier aux membres inférieurs, un purpura écchymotique.

A la numération formule sanguine, pas d'anémie, mais persistance du même taux d'éosinophilie à 18 % avec 20 000 globules blancs par mm3 et 75 % de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est toujours accélérée (88-92) pour la première et la deuxième heure.

Les nouvelles radiographies pulmonaires révèlent la présence d'images réticulaires bilatérales avec un aspect ouaté de la base gauche.

Quant à la recherche de cellules L.E. et d'enticorps anti-D.N.A., elle précise l'absence de cellules L.E., et l'absence d'anticorps anti-D.N.A.

Une ponction sternale décèle la présence de quelques cellules réticulaires et de quelques immunoblastes (Dr. MALLARME).

Une biopsie cutanée est pratiquée.

Le troisième jour, à dix heures du matin, brutalement le malade est en collapsus. La maxima est à 6 mm de Hg, une chute de la diurèse est observée. La réanimation est intensifiée. Malgré le passage de 300 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, de deux flacons de Mannitol à 10 % et de deux ampoules de Lasilix en intra-veineux, aucune amélioration ne survient.

Les ionogrammes sanguins et urinaires dévoilent une augmentation du taux de l'urée sanguine (1,75 g/l) et une acidose métabolique : le volume des urines de 24 heures est de 0,500 l. Le pH sanguin baisse à 7,26 et le taux des bicarbonates est de 10 mEq/l.

Le malade est alors transféré à l'Hôtel-Dieu en vue d'une épuration extra-rénale. Il décèdera deux heures après son admission. Des prélèvements d'organes sont immédiatement effectués. Une autopsie complète sera réalisée permettant une étude anatomo-pathologique détaillée.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

Dates	19/3/70	24/3/70	30/3/70	31/3/70	2/4/70	3/4/70
Numération globulaire						
Hématies million/mm3	3,910	4,260	4,050	3,740	4,190	4,050
Leucocytoses/mm3	8,100	22.600	19.200	16.500	21.300	25.500
Formule leucocytaire en %						
Polynuclaires						
" neutrophiles	68	71	75	80	79	75
" éosinophiles	13	17	18	12	16	11
" basophiles	0	0	1	1	0	1
Petits lymphocytes	1	6	5	5	1	2
Grands lymphocytes	5	5		2	4	10
Monocytes	3	1	2	0	0	1
Plaquettes X 1000						182
Hématocrite en %			37	37	43	41
Vitesse de sédimentation						
- 1 heure	9		88			
- 2 heure	48		92			

B) Discussion des étiologies envisageables avant l'étude anatomo-pathologique

Devant ce tableau clinique polymorphe, associant :

- une fièvre irrégulière, des troubles de la conscience, une éruption urticarienne, puis un purpura et sur le plan biologique une hyperleucocytose, une éosinophilie atteignant 4 000/mm3, une accélaration de la vitesse de sédimentation à 80 à la première heure.

- à une évolution rapidement mortelle.

plusieurs étiologies peuvent être discutées.

Bien que le diagnostic éventuel d'une parasitose, d'une allergie voire d'un syndrome muéloprolifératif ou d'un cancer profond soit à envisager, l'hupothèse d'une collagénose, d'une maladie de HODGKIN ou d'une réticulose est, dès cette époque clinique et biologique, retenue en priorité.

Une parasitose

L'absence de tout séjour hors de France fait écarter, a priori, les parasitoses éosinogènes tropicales. On ne discute en fait que la distomatose. D'autant que la clinique évoque, au début, en état "toxi-infectieux" avec fièvre et poussée, éruption urticarienne, myalgies, douleurs erratiques et dyspnée asthmatiforme qu'il n'est pas rare d'observer au cours de la phase de début d'une distomatose hépatique et que la biologie trouve une leucocytose (20 000 globules blancs/mm3) avec importante éosinophilie. Mais l'absence d'hépatomégalie, l'absence de subictère et un hypocondre droit parfaitement indolore mettent en doute l'éventualité du siège hépatique de ces manifestations. Par ailleurs, la rapidité de l'évolution, qui a empêché la mise en oeuvre des réactions immunologiques, n'est guère en faveur de ce diagnostic.

L'éventualité d'un syndrome de larva-migrans viscérale, bien que différent dans sa forme typique, peut également être envisagée après la description faite par Marchal et Al d'une forme maligne, où prédominaient des signes pulmonaires, une fièvre irrégulière et un état général très altéré bientôt compliqué par un syndrome hémorragique et des troubles neurologiques.

Mais dans notre observation, la leucocytose non plus que l'éosinophilie n'atteignent les chiffres relevés par ces auteurs (respectivement 113 000 globules blancs/mm3 et 53 % d'éosinophiles). Par ailleurs Marchal et Al font état, dans leur observation, d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie considérable (atteignant le pubis), deux éléments absents dans notre observation.

Une allergie médicamenteuse

L'apparition d'une éruption urticarienne fébrile avec éosinophilie jointe à la notion d'absorption de drogues (neuroleptiques, Sonuctane, Valium, Mépronizine et barbituriques en association : Péritrate-Phénobarbital et Théophylline-Butobarbital) pouvait faire discuter une allergie thérapeutique. Mais l'arrêt des médications incriminées n'a pas modifié l'évolution de la maladie, ne nous fournissant pas le meilleur élément d'orientation pour cette éventualité diagnostique.

Un syndrome myéloprolifératif

Et dans ce cadre, plus une période d'acutisation d'une leucémie myéloïde qu'une splénomégalie myéloïde ou une maladie de Vaquez, également évoqués sur la fièvre associée à une éruption cutanée, un purpura, l'altération de l'état général et les douleurs érratiques sont rapidement éliminés par l'absence d'hépatomégalie et surtout de splénomégalie décelables cliniquement. De plus, les examens complémentaires : formule sanguine et myélogramme réfutent formellement cette possibilité diagnostique.

Un cancer profond

Diagnostic soulevé par la gravité de l'évolution fatale en quinze jours. Mais aucun argument ne permet de s'orienter vers un organe précis. Au cours d'un cancer une éosinophilie modérée est assez banale, mais dès qu'elle dépasse 10 % elle est considérée comme importante et prend une autre signification. Peu fréquente 0,5 % des cancers d'après ISAACSON et Rapport, sa signification n'est pas univoque. Pour certains auteurs elle traduit un cancer métastasé d'ou sa valeur péjorative. Pour d'autres, elle est un signe en lequel on ne peut se fier (VACHON et Al)

Les collagénoses et états apparentés

Bien suggérés par le polymorphisme clinique :

§ manifestions pulmonaires à type de dyspnée et de crises chez cet asthmatique
§ manifestations cardiaques à type d'insuffisance cardiaque, présence à l'auscultation d'un souffle d'insuffisance mitrale et d'un coeur légèrement augmenté de volume sur la radiographie pulmonaire
§ éruption cutanée d'allure allergique, aspect urticarien puis quelques éléments purpuriques.
§ état confusionnel puis coma traduisant l'atteinte neurologique
§ enfin, quelques douleurs erratiques, des arthralgies, une asthénie importante sans oublier la fièvre

Plurisymptomatologie évocatrice, sensibilisée par une impression de poussée évolutive aggravante et par les signes biologiques non spécifiques, accélération de la vitesse de sédimentation, anomalies électrophorétiques avec diminution de l'albumine, augmentation des gamma et des alpha-2 globulines et des tests de floculation hépatique perturbés.

Cet ensemble de signes fortement évocateur d'une maladie de système à type de "collagénoses" n'a pas été confirmé par la recherche des signes biologiques qui achèvent d'assurer la parfaite individualité de ces affections : absence de signes spécifiques : cellules L.E. et anticorps anti-D.N.A.

Pourtant l'éventualité d'une des collagénoses (Péri-Artérite Noueuse plus que Lupus Erythémateux), voire, malgré le taux relativement bas d'éosinophiles circulants (20 %), la possibilité d'une collagénose disséminée à éosinophiles décrite en 1956 par ENGFELDT et ZETTERSTROM ne peut être réfutée totalement qu'après l'étude histologique.

La maladie de HODGKIN

Maladie de système pouvant se présenter sous les aspects les plus variés. Cliniquement, aucune adénopathie superficielle n'est découverte, non plus qu'une spénomégalie, non plus qu'un hippocratisme digital qui aurait pu suggérer une localisation médiastinale au cours de l'examen du

malade. Mais la présence d'une fièvre à 39° entrecoupée brusquement par une période d'apyrexie de quatre jours, fièvre s'associant à un prurit, a une grande valeur d'orientation.

Parmi les examens complémentaires, l'examen hématologique oriente également vers cette possibilité diagnostique : anémie très modérée, mais hyperleucocytose à 20 000 globules blancs avec polynucléose neutrophile entre 71 et 80 %, lymphopénie et surtout une éosinophilie évocatrice qui suggère même par son chiffre, entre 12 et 20 %, une évolutivité de la maladie confirmée par une vitesse de sédimentation à 80 mm à la première heure et par l'hypoalbuminémie et l'hyper α 2-globutinémie à l'électrophorèse des protéines. Cet ensemble suggère bien la possibilité d'une forme à localisation profonde de maladie de Hodgkin. Le diagnostic, dans ses formes profondes repose sur la lymphographie, voire même la laparotomie exploratrice, examen non entrepris dans notre observation étant donné la rapidité de l'évolution. Obligation nous est donc faite d'attendre les constatations anatomo-pathologiques.

Réticuloses malignes

Enfin, la variété des symptômes présentés par notre malade et l'évolutivité font soupçonner une maladie généralisée et orientent les recherches du côté du système réticulo-endothélial, et partant une réticulose histio-monocytaire type CAZAL.

Cette affection est d'une richesse symptomatologique extraordinaire et il existe une multitude de forme clinique.

Habituellement le début est difficile à saisir, marqué soit par une adénopathie isolée, indolore, découverte fortuitement, soit par des manifestations cutanées d'allure bénigne précédant de quelques mois la généralisation du processus malin, soit par de l'anorexie, de l'asthénie, une pâleur souvent associée à un ictère. Mais, parfois, la maladie se manifeste brutalement (comme pour notre cas) par une fièvre, une éruption et des tâches purpuriques plus ou moins étendues.

L'aggravation des signes généraux, de l'asthénie et de l'amaigrissement, l'irrégularité de la fièvre -tous signes que nous avons observés chez notre malade- caractérisent la phase d'état. Des diverses manifestations décrites comme complétant, le plus souvent, le tableau clinique à cette période : -(adénopathies superficielles ou profondes, splénomégalie, atteinte hépatique, manifestations cutanées très polymorphes, lésions bucco-pharyngées et digestives, manifestations pulmonaires et troubles nerveux)- et ce, quelque soit leur mode d'association, nous trouvons chez notre malade :

- l'atteinte pulmonaire avec une importante dyspnée,
- les troubles neurologiques, somnolence puis coma avec signe de Babinski à gauche,
- et surtout l'éruption cutanée prurigineuse -le caractère commun des réticuloïdes est l'absence de prurit, mais certains cas prurigineux ont été rapportés (M. Bourggraff, L. Justin-Besançon)-

La biologie, au cours de cette affection est beaucoup moins expressive. En règle générale l'examen sanguin décèle une anémie. Le taux des leucocytoses est instable mais une poussée monocytaires (jusqu'à 20 %) serait de règle dans la période terminale de la maladie. Nous n'avons pas trouvé des deux paramètres chez notre malade, mais nous avons, par contre, observé une perturbation de l'électrophorèse comme il est de mise en pareil cas.

Une éosinophilie est fréquemment décrite. Le taux de celle-ci variant habituellement entre 3 et 8 %. Sa présence serait due, d'après CAZAL, à une irritation médullaire. Il faut remarquer que nous n'avons pas trouvé dans la littérature, de pourcentage d'éosinophiles aussi élevé (20 %) que celui décrit dans notre observation.

Néanmoins, la valeur diagnostique du syndrome clinique et des examens biologiques est toute relative. Aucune entité clinique ne pouvant être décrite, le grand intérêt de l'analyse des signes cliniques réside dans le fait que les différents symptômes présentés et leur mode d'association, font soupçonner une maladie généralisée, mais, le diagnostic de réticulose maligne est essentiellement histologique.

II - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A - NECROPSIE (étude macroscopique) Dr. CAMILLERI, Mme TRICOT

Nous ne rapportons que l'étude analytique des différents viscères.

Région cervicale

Langue, glandes salivaires
Pharynx, Larynx
Thyroïde (50 g), Para-thyroïdes
Trachée cervicale
Oesophage cervical
Vaisseaux du cou

ne comportent pas d'anomalies macroscopique.

Région thoracique

Plèvre : adhérences pleurales bilatérales, prédominant à droite et au niveau du sommet droit. On note au niveau de la plèvre droite et de la plèvre gauche un épanchement citrin enkysté dans les adhérences.

Les poumons sont prélevés en bloc.

Poumon droit : lésions anthracosiques du sommet, scléroemphysème du segment de Nelson, densification importante du lobe inférieur.

Poumon gauche : congestion de la pyramide basale discrète. Des deux côtés : quelques petites bronchectasies emplies de mucus dans les deux lobes inférieurs.

Trachée et bronches normales.

Médiastin : ganglions anthracosiques et parfois grisâtres intertrachéobronchiques et interbronchiques

Aorte thoracique : athérome minime

Artère pulmonaire non thrombosée

Troncs veineux du médiastin perméables

Oesophage normal

Péricarde : petit épanchement citrin, quelques adhérences péricardiques au niveau des oreillettes

Coeur : 450 g

diamètres : D V 14
D T 14,5

orifices : O A 8 O P 8
O M 9,5 O T 13

épaisseur : V G 2
V D 0,5

cardiomégalie globale, pas de foyer de nécrose à la coupe.

Diaphragme normal

Abdomen

Péritoine : petit hématome en regard de la ponction d'ascite

Estomac normal

Duodénum, Grêle, Colons : Pas d'anomalie

On note que la racine du mésentère est faite de graisse d'une consistance plus ferme, plus épaisse que normalement.

Foie : 1 830 g

La capsule est lisse, la consistance est molle. On note que la tranche de section présente un aspect bigarré des stries hémorragiques. La vésicule biliaire a une paroi épaisse. Pas de lithiase. Les voies biliaires sont normales. Le Cholédoque n'est pas distendu

Rate : 320 g

Il existe des tâches purpuriques sur la capsule. Le parenchyme est homogène, la pulpe blanche à peine visible
La veine porte est normale.

Le pancréas est congestif. La tête pancréatique est entourée de massesganglionnaires blanchâtres et confluentes.

Les surrénales pèsent 10 g chacune et sont congestives.

Les reins G : 180 g

D : prélevé juste après le décès.

Discret épaississement de la corticale qui apparaît un peu plus claire. Uretères de calibre normal.
Aorte et collatérales normales - peu d'athérome, adénomégalies latéro et préaortiques.

Cerveau : 1 250 g
étudié après les délais habituels de fixation
Méninges : oedème sous-arachnoïdien de la convexité
Vaisseaux de la base normaux.
Pas de lésions en foyers d'aucune sorte sur les coupes verticofrontales des hémisphères cérébraux, ni du tronc cérébral, ni du cervelet.
Prélèvements systématiques : protubérance, région de la frontale ascendante gauche.

Vaisseaux des membres perméables à la manoeuvre du reflux.

B - ETUDE HISTOLOGIQUE DES PRELEVEMENTS VISCERAUX Dr. DIEBOLD

L'étude histologique a porté sur les prélèvements effectués immédiatement après la mort (rein droit, tégument du membre inférieur, parenchyme hépatique prélevé par ponction). Elle a porté également sur les multiples prélèvements des tissus et des viscères effectués lors de l'autopsie 67 heures après la mort. Une importante autolyse cadavérique se manifeste dans ces derniers prélèvements.

Le fait essentiel est que, dans presque tous les viscères, dans la tégument, dans les ganglions médiastinaux et latéro-aortiques, dans la graisse médiastinale, dans les mésos abdominaux, se manifeste une prolifération cellulaire qui présente partout les mêmes caractères, avec quelques variations tenant aux organes et aux tissus intéressés.

Dans la graisse des mésos, cette prolifération cellulaire peut être particulièrement précisée. Ce sont des îlots mal délimités et parfois confluents d'une pullulation cellulaire polymorphe comportant surtout des

cellules réticulaires parfois de type histiocytaire, souvent volumineuses, avec des noyaux très chromophiles et irréguliers, évidemment tumorales. A ces éléments réticulaires, s'associent quelques rares polynucléaires, et surtout un assez grand nombre d'éosinophiles, variables en abondance selon les régions.

Il faut noter que ces foyers de prolifération cellulaire sont très électivement disposés autour de petites veines qui forment le centre des îlôts, se montrent très congestionnées, avec parfois des thromboses récentes de leur lumière.

Quelques particularités sont notées dans cette prolifération diffuse selon les organes qui sont intéressés.

- dans la PEAU : la prolifération réticulaire s'observe surtout dans le derme profond et dans l'hypoderme, entourant électivement les annexes cutanées, notamment les glandes sudoripares, ou bien centrées par de petits vaisseaux très congestionnés ou thrombosés.

- dans les GANGLIONS (médiastin, mésentère, ganglions para-pancréatiques et latéro-aortiques abdominaux) : la prolifération réticulaire mêlée d'éosinophiles respecte dans l'ensemble l'architectonie des ganglions et se manifeste surtout dans les sinus lymphatiques.

- dans le COEUR : de minimes infiltrats sont observés dans le myocarde, tandis qu'ils sont très abondants dans la graisse sous-épicardique, immédiatement sous la séreuse épicardique.

- dans les deux POUMONS : outre une congestion assez importante diffuse avec oedème, on constate des infiltrats pédiculaires intéressant notamment les parois bronchiques et quelques infiltrats cellulaires dans les cloisons interalvéolaires.

- les REINS -ou du moins le rein droit- : peut être particulièrement bien étudié grâce aux prélèvements immédiatement post-mortem. Les infiltrats cellulaires engainent très électivement les vaisseaux et notamment les

artères interlobulaires de la corticale. On ne constate pas de lésions notables du parenchyme rénal, notamment pas de lésions glomérulaires. L'aspect de beaucoup de tubes contournés représente une néphrose osmotique.

- dans le FOIE : tous les espaces portes sont abondamment infiltrés de cellules réticulaires et de cellules éosinophiles. Quelques éléments sont observés parmi les travées hépatiques. Pas d'altérations notables des hépatocytes.

- le PANCREAS et les SURRENALES sont altérés par une importante autolyse cadavérique.

- il en est de même de la RATE. On peut, toutefois, constater dans la pulpe rouge une évidente prolifération réticulaire anormale.

- la MOELLE OSSEUSE est de même très autolysée, mais on peut y voir également des éléments anormaux qui paraissent être des cellules réticulaires.

- c'est surtout dans le TISSU ADIPEUX (graisse médiastinale, graisse mésentérique et épiploïque, graisse péri-rénale et péri-surrénalienne) que s'observent en abondance des foyers de prolifération cellulaire.

- l'étude des PRELEVEMENTS ENCEPHALIQUES n'a pas montré d'altérations notables sinon un discret oedème de la substance blanche. Pas de congestion vasculaire importante. Pas d'infiltrats péri-vasculaires.

C - FAITS SAILLANTS APPORTES PAR L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I - Macroscopiquement deux ordres de faits :

a) des lésions pleuro-pulmonaires sans rapport avec l'affection ; épanchement pleural bilatéral avec des lésions modérées dystrophiques scléro-emphysémateuses des deux poumons.

b) des lésions plus importantes :
adénomégalies profondes latéro-aortiques
péri-pancréatiques
médiastinales
associées à une splénomégalie et à une hépatomégalie.

II - Microscopiquement, le seul fait majeur est représenté par :

- une prolifération cellulaire diffuse rencontrée dans presque tous les viscères, dans le tégument, dans les ganglions médiastinaux et latéro-aortiques, dans la graisse médiastinale dans les mésos absominaux.

- c'est dans la graisse des mésos que cette prolifération cellulaire peut être particulièrement précisée. Ce sont des ilôts mal délimités et parfois confluents d'une pullulation cellulaire polymorphe comportant surtout des cellules réticulaires parfois de type histiocytaire, souvent volumineuse, avec des noyaux très chromophiles et irréguliers, évidemment tumorales.

A ces éléments réticulaires, s'associent quelques rares polynucléaires et surtout un assez grand nombre d'éosinophiles, variables en abondance selon les régions.

Ces foyers de prolifération sont très électivement disposés autour de petites veines qui forment le centre des ilôts. Ces veines se montrent très congestionnées avec parfois des thromboses récentes de leur lumière.

Au total, l'affection présentée se traduit par une prolifération cellulaire polymorphe comportant, d'une part des éléments réticulo-histiocytaires, d'autre part, de nombreux éléments granuleux éosinophiles diffus mais surtout localisés dans les ganglions, le foie, la rate et les reins.

D - DISCUSSION DES ETIOLOGIES APRES ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Parmi les grandes éosinophilies les constatations faites permettent d'éliminer rapidement les grandes éosinophilies parasitaires et para-néoplasiques.

Trois affections sont surtout à discuter :

1) leucose à éosinophiles en raison de la diffusion des lésions
2) collagénoses et en particulier la grande éosinophilie maligne type ENGFELDT et ZETTERSTOM
3) prolifération réticulo-histiocytaire maligne avec éosinophilie.

1) Leucose à éosinophiles

Deux faits majeurs :

a) la moelle ne présente pas le caractère monomorphe dû à l'infiltration d'éléments uniquement éosinophiles avec étouffement des autres lignées que l'on rencontre habituellement dans les leucoses.

b) les infiltrats viscéraux au cours de ces leucoses sont, en général, également purement éosinophiles alors que chez notre malade, les infiltrats viscéraux sont polymorphes, ce qui nous permet d'éliminer au point de vue histo-pathologique, cette éventualité diagnostique.

2) Collagénoses et grande éosinophilie maligne type ENGFELDT et ZETTERSTOM

Certes la diffusion des lésions, le polymorphisme cellulaire des infiltrats, leur disposition nodulaire dans certains territoires (hiles rénaux), pouvaient faire envisager de tels diagnostics mais deux arguments contraires sont à retenir :

a) l'absence de toute lésion artérielle et artériolaire (l'examen de multiples préparations intéressant tous les organes n'a permis à aucun moment de reconnaitre la moindre endartérite nécrosante.

b) l'existence dans les infiltrats cellulaires de cellules réticulo-histiocytaires qui ont une morphologie très évocatrice d'une prolifération tumorale.

3) Par contre, une prolifération réticulo-histiocytaire avec éosinophilie importante est, à notre sens, le diagnostic à retenir. Dans ce cadre, deux affections malignes doivent être évoquées :

a) une maladie de HODGKIN

Il s'agirait alors d'une forme d'emblée généralisée d'évolution fébrile, avec localisations profondes, mais ni l'aspect macroscopique de la rate, ni les images histologiques ne permettent de retenir ce diagnostic.

En effet la rate présentait un aspect homogène dans notre observation mais absolument pas l'aspect nodulaire très caractéristique de la maladie de HODGKIN. Quant aux aspects histologiques, s'il existe certes un très grand polymorphisme cellulaire avec des cellules réticulaires manifestemment malignes, jamais aucune cellule de Sternberg ni aucun élément précurseur n'ont été reconnus.

b) une réticulo-histiocytose maligne type CAZAL

Une telle affection peut être évoquée sur :

- la dissémination des infiltrats cellulaires intéressant le foie, la rate, les reins, les ganglions, la graisse, la peau tous présentant un aspect semblable.

- la richesse des infiltrats en éléments granuleux éosinophiles.

- l'existence d'une prolifération cellulaire portant sur des éléments de morphologie réticulo-histiocytaire présentant des caractères cytologiques de malignité.

Nous sommes donc en présence d'une affection présentant les quatre critères histologiques proposés par CAZAL :

§ prolifération cellulaire quasi exclusive du système réticulo-endothélial, et ce, dans tous les territoires, partant notion d'homogénéité.

§ polymorphisme restreint dû à des éléments jeunes, mais tous appartenant au système réticulo-histiocytaire, présentant des caractères cytologiques de malignité.

§ prolifération généralisée d'emblée.

§ irréversibilité du processus prolifératif.

Conclusions de l'étude anatomo-pathologique (Professeur J. DELARUE)

Ces constations anatomo-pathologiques représentent sans nul doute un fait assez exceptionnel. Il faut conclure qu'elles réalisent une réticulose maligne diffuse, sous la forme d'une réticulose histiocytaire type CAZAL, à forme aigüe. Il faut souligner cependant une particularité qui est l'abondance des éosinophiles associés à la prolifération réticulaire, bien exceptionnellement observée en pareil cas avec une telle intensité.

III- CONFRONTATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les résultats de l'étude anatomo-pathologique confirment l'orientation donnée par l'analyse des signes cliniques dans la recherche d'un diagnostic.

Une parasitose, une allergie, un syndrome myéloprolifératif ou un cancer profond, envisagés sur la découverte d'une éosinophilie, sont effectivement rapidement éliminés. Une éventuelle leucose à éosinophiles l'est également.

Déjà retenues en priorité lors de la discussion clinique, il en est tout autrement pour les hypothèses suivantes :

- une des collagénoses, voire la grande éosinophilie maligne d'ENGFELDT et ZETTERSTROM

- une maladie de HODGKIN

- une réticulose maligne

Une des collagénoses, voire la grande éosinophilie maligne d'ENGFELDT et ZETTERSTROM

Le polymorphisme clinique, les signes biologiques non spécifiques étaient très suggestifs. Déjà, les recherches de signes biologiques spécifiques, cellules L.E. et anti-corps anti-D.N.A., furent négatives. Mais surtout, l'étude histologique refute formellement cette possibilité, car l'examen de multiples préparations intéressant tous les organes n'a permis à aucun moment de reconnaitre la moindre endartérite nécrosante, il n'y avait aucune lésion artérielle ni artériolaire.

Une maladie de HODGKIN

La clinique ne mettant pas d'adénopathies en évidence, il fallait admettre la possibilité d'une forme profonde, d'emblée généralisée et fébrile. L'aspect mascroscopique de la rate (non nodulaire) et surtout les images histologiques ne permettent pas de retenir ce diagnostic. En particulier, jamais aucune cellule de Sternberg, ni aucun élément précurseur n'ont été reconnus.

Une réticulose maligne

La constatation d'un ensemble cohérent de faits histologiques et cliniques, et non pas la présence de signes isolés pathognomoniques, nous fait retenir le diagnostic de réticulose histio-monocytaire.

Au point de vue clinique :

- l'atteinte des organes est générale , quasi "explosive"
- l'atteinte est ganglionnaire, hépatique, splénique malgré l'absence de signes à l'examen
- les éruptions cutanées sont assez caractéristiques, et ce, malgré leur caractère prurigineux
- enfin, et surtout, la grande malignité du processus, l'évolution si brève sont hautement significatives.

Au point de vue histologique :

- la prolifération réticulaire intéresse; les ganglions, la moelle, la rate, le foie, les reins, les téguments et le tissu adipeux
  - § - elle est généralisée d'emblée
  - § - il s'en dégage une certaine homogénéité
  - § - enfin, le "faciès" histologique de l'ensemble réalise le polymorphisme restreint, caractéristique de la réticulose histio-monocytaire.
- l'irréversibilité des lésions ne fait pas de doute.

On note, cependant, une particularité : l'importance des éosinophiles présents dans les tous les territoires et particulièrement dans les ganglions, le foie, la rate et le tissu adipeux, avec reflet sanguin.

IV - CONCLUSION

La classification nosologique de notre cas n'est pas aisée :

Après confrontation des discussions clinique, biologique et anatomo-pathologique, il nous semble que l'affection que nous devons retenir comme la plus approchante soit la réticulo-histiocytose maligne type CAZAL, quitte à modifier notre conception avec le temps, dans la mesure où des notions nouvelles permettrons de déterminer des cadres nosologiques plus étroits.

En effet, l'affection que nous avons décrite s'apparente à la description proposée par cet auteur, cliniquement par :

- l'atteinte générale des organes, quasi "explosive", se traduisant par une symptomatologie expressive d'une maladie de système.
- à l'éruption cutanée urticarienne, à la fièvre constituant les signes d'appels, s'associent très rapidement une altération de l'état général avec asthénie, douleurs erratiques vite compliquées par des signes pulmonaires (dyspnée), neurologiques, hémorragiques avec un purpura ecchymotique, et, enfin rénaux d'insuffisance rénale terminale.

mais essentiellement d'un point de vue histologique et évolutif :
les quatre faits mis en exergue par CAZAL sont présents :

1 - prolifération cellulaire quasi exclusive du système réticulo-endothélial, et ce, dans tous les territoires, partant, notion d'homogénéité.

2 - polymorphisme restreint dû à des éléments jeunes, mais tous appartenant au système réticulo-histiocytaire, présentant des caractères cytologiques de malignité.

3 - prolifération généralisée d'emblée.

4 - irréversibilité du processus prolifératif entrainant une évolution fatale.

Toutefois, notre observation s'originalise par la présence d'une grande éosinophilie et par une évolution extrêmement rapide (moins de quinze jours).

Faut-il vraiment ranger cette maladie dans le groupe des réticulo-histiocytoses de CAZAL dont ce serait une forme spéciale, ou faut-il l'individualiser dans un cadre particulier est un problème dans lequel nous ne prendrons pas partie. Une systématisation par trop poussée nous paraît, en effet, d'autant plus aléatoire que l'étiologie de ce groupe d'affections est inconnue.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Marcel CACHIN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

V - B I B L I O G R A P H I E

RETICULOSES

1 - CAZAL P. - Réticulose polyblastique ou leucose dysarchique
Le Sang - 1946, 17, 147-154

- Réticulose histiocytaire subaigüe à localisation strictement médullaire.
Le Sang - 1946, 17, 479-483

- la Réticulose histio-monocytaire - 1 vol. Masson Paris 1946,

- la Réticulose histio-monocytaire et ses limites nosologiques
Revue canadienne de Biologie 1946, 5, 48-71

- Considérations générales sur les hémoblastoses. La réticulose histio-monocytaire et les leucémies à monocytes.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1948, 25, 803-808

2 - E.M.C. - le système réticulo-endothélial
E.M.C. Sang (2) 13 034 AIO,7

3 - FRUHLING L. Principes d'une classification rationnelle des affections malignes du système réticulaire, basée sur l'histo-pathologie
Atti. III Congr. Soc. Inter. Eur. Hémath. Roma 1951, 296

4 - GRACIANSKY P. et PARAF A. Les manifestations cutanées de la réticulose histio-monocytaire. Etude critique.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1948, 25, 791-803

5 - GRAILLY R. de, LEGER H., BIRABEN J. Bilan de vingt années d'étude des réticulopathies malignes.
Les réticuloses, I vol. Labadie, Toulouse 1957

6 - JOULIA P., LE COULANT P. et L'EPEE. Un cas de rétículose aigüe maligne
Ann. Dermat. et syph. 1946, 6, 177-187

7 - LE COULANT P. et L'EPEE. Réticulose-histio-monocytaire à localisations cutanées et viscérales multiples.
Ann. Dermat. 1948,2 , 124-130

8 - MAAZ E. Malignant Réticulosis with eosinophilic leukemoid (Ger)
Z. GESS INN MED, 770-776, nov. 69

9 - OBERLING C. Les réticuloses
Le Progrès médical 1953, 11, 259-264

10 - RAPPAPORT H. Classification of Neoplastic diseases of the reticular system in Symp. Lymph. Tumors in Africa, Paris 1963, I vol. Karger ed. Bâle 1964, 174

EOSINOPHILIE

11 - BENTLEY et al. Eosinophilie leukemia. Report of a case with review and classification.
Amer. Jour. Mad. 1961, 30, 310-332

12 - BENVENISTI D. et ULTMANN J. Eosinophilic leukemia Report of five cases and review of literature (Eng)
Ann. Intern. Med.,71, 731-45

13 - BEYLOT J. Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine.
Press. Med. 1969, 77, 311-314

14 - BOUR-PASQUIER. Les grandes éosinophilies sanguines
Cahier du coll. de Med. Hôpitaux Paris 1964, 5, 473

15 - BOUSSER J. Eosinophile et leucémie
Sang 1957, 28, 553-580

16 - CLAVEL et al. Les huperéosinophilies au cours des cancers.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1966, 42, 948

17 - CHRISTENSEN N. et HANLON D. Eosinophilia of unknown cause
Archives. of Inter. Med. 1964, 113, 129-134

18 - Diagnostic d'une éosinophilie sanguine non parasitaire
Univer. Prat. 1967 (20) 9-10

19 - DEBRAY J. Les grandes hyperéosinophilies sanguines non parasitaires
Entretiens de Bichat Med. 1968, 105-110

20 - ENGFELDT B. et ZETTERSTROM R. Disseminated eosinophilic collagen disease.
Acta. Med. Scand. 1956, 5, 337-353

21 - FENDLER JP. et TUIN M. et al. Les hyperéosinophilies au cours des cancers. Considération à propos d'un cas au cours d'un cancer du rein.
Press. Med. 1965, 73, 2 239- 2 242

22 - GENTILLINI H. et CARBON. Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine.
Gaz. Med. 1969, 76, 5 821-5 834

23 - GENTILLINI H. et HAZARD J. Diagnostic d'une hyperéosinophie sanguine.
Entretiens de Bichat "Med." 1964, 359-363

Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine.
Press. Med. 1968, 76, 2 279-2 282.

24 - HERBEUVAL et Al. La grande éosinophilie maligne, description anatomo-clinique et situation nosologique.
Press. Med. 1966, 74, 1 537- 1 549

25 - LAVERNE J. LAFONTAINE E. et Al. Réflexions sur l'étiologie des hyper-éosinophilies sanguines. A propos d'une série de 430 observations.
Press. Med. 1966, 74, 1 077-1 078

26 - LAVIER G. "Sang" 1958, 13 009-13 A10

27 - MALLARME et Al. Leucémies à éosinophiles. A propos d'une étude clinique hématologique et anatomique.
Press. Med. 1964, 72, 1 193-1 198

28 - MARCHAL et Al. Grande éosinophilie sanguine à évolution maligne.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1963, 39, 1 655-1 660

29 - MATHE - NAJEAN Eosinophilie et hémopathies.
Rev. Prat. 1957 (7) 2 199

30 - MIOLIN A. et RADOJCIC B. Eosinophilie leukemia (case report)
(C R O) Acta med. IUGOSL, 23, 1969, 94-97

31 - MONNIER Diagnostic des éosinophilies
Concours Med. 1969, 91, 241-248

32 - ODEBERG Eosinophilic leukemia and disseminated eosinophilic collagen disease.
Acta. Med. Scand. 1965, 177, 129-145

33 - OLMER - GABRIEL Grandes éosinophilies non parasitaires
Rev. Med. Toulouse 1968, 4, 133-139

34 - Réunion d'information sur les hyperéosinophilies
Press. Med. 1962, 70, 2 287

35 - SIGUIER F. Maladies vedettes. Masson.
Paris 1957

36 - SCULIER JP. Les grandes hyperéosinophilies sanguines.
Press. Med. 1962,70, 2 273-2 276

37 - SWEE L.C. Eosinophils (Eng)
Henry Ford Hosp. Med. J. 17, 209-215, Fall 69

38 - WETHERLEYAAMEIN G. The significance of eosinophilia
Practitioner 1970, 204, 805-811

ALLERGIE

39 - ESSELIER Les éosinophilies d'origine allergique et les pneumonies à éosinophilies.
Sang 1957, 28, 447-463

40 - MEYLER L. Side effects of drugs
Excerpta Medica fondation, 1966,5

41 - PASTEUR VALLERY RADOT, WOLFROMM,CHARPIN, HALPERN. Maladies allergiques
1 Vol. Flammarion, Paris 1963 (mise à jour 1971)

42 - Toxicity and side effects of psychotropic drugs
Proceeding of the european society for the study of drug Toxicity, 1968 IX

43 - WOLFROMM R., MIKOL C.L., CLOAREC M. Allergologie 68
Publ. labo. Fournier Frères

FIEVRES

44 - BOUSSER J. DAO CH. Les fièvres des hémopathies
Rev. Prat. 1971, 21,29, 4 309- 4 320

45 - DOMART A. Les fièvres d'origine thérapeutique (allergie)
Rev. Prat. 1971, 21, 28, 4 217-4 222

46 - PETERSDORFF RG. BEESON PB. Fever of unexplained origin, report of 100 cases.
Medecine (Balt) 1961, 40,1

47 - RAAB S.O., HOEPRICH PD., WINTROBE MM and CARTWRIGHT GE. The clinical significance of fever in acute leukemia.
Blood 1960, 16, 1 609

PARASITOLOGIE

48 - COLLORIDI V., ANTONELLI M. and Al. Hypereosinophilia, chronic pneumopathy, progressive encephalopathy and hypergammaglobulinémia due to probable visceral Larva-Migrans with malignant course (Ita) Riv. Clin. Pediat. 81, 952-7. Sept-oct. 68

49 - LANCRASTRE F. Syndromes de Larva-Migrans
La vie med. 1969,4,3 597-3 600

50 - LANCRASTRE F. Les éosinophilies parasitaires.
La vie med. 1969, 4,3 581-3 587

51 - LAVIER G. Les éosinophilies parasitaires
Sang 1957, 28, 468-479

52 - MARCHAL et Al. Un cas de grande éosinophilie sanguine à évolution maligne. Larva-Migrans viscérale.
Nouv. Rev. Française Hématologie 1963, 3, 70

DIVERS

53 - CAMBIER J., LECHEVALIER B., LHUILLIER M. Les complications neurologiques des hémopathies malignes.
Rev. Prat. 1969, 29, 6, 774-783

54 - MEYER et Al. Les syndromes para-néoplasiques d'expression hématologique.
Rapport au 35è Congrès français de Médecine.
Paris 1965, Masson et Cie Ed. 136-137.

---oOo---